

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

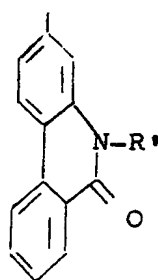
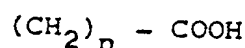
1^{re} PUBLICATION

- (22) Date de dépôt 6 novembre 1973, à 15 h 25 mn.
(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 22 du 31-5-1974.
- (51) Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00//C 07 d 39/02.
- (71) Déposant : Société dite : LABORATORIO GUIDOTTI & C. S.P.A., résidant en Italie.
- (73) Titulaire : *Idem* (71)
- (74) Mandataire : Cabinet Plasseraud.
- (54) Dérivés de phénanthridone, leur procédé de préparation et médicaments à base de ces dérivés.
- (72) Invention de :
- (33) (32) (31) Priorité conventionnelle : *Demande de brevet déposée en Italie le 6 novembre 1972,
n. 31.319 A/72 au nom de la demanderesse.*

La présente invention a pour objet des dérivés 6-phénanthridoniques 3-substitués, des procédés de préparation de ces dérivés, ainsi que les médicaments renfermant dans leur substance active au moins l'un de ces dérivés.

5 Ces produits se sont révélés comme d'utiles agents thérapeutiques du fait qu'ils exercent une activité inhibitrice prononcée contre la sécrétion acide gastrique, ce qui les rend particulièrement utiles dans le traitement des ulcères gastriques et du duodénum et des hypersécrétions acides gastriques.

10 Les produits de l'invention correspondent à la formule générale suivante :



où, lorsque $n = 0$

$\text{R}' = \text{H}$

et, lorsque $n = 1$

$\text{R}' = \text{H}, \text{CH}_3$.

Rentrent également dans le domaine de l'invention les sels des acides précités avec cations thérapeutiquement tolérés, tels par exemple que ceux alcalins.

L'obtention des nouveaux produits est en principe illustrée dans les schémas I-VII correspondant respectivement aux méthodes A à G donnés dans les dessins 1 à 5 annexés où l'on a respectivement désigné les méthodes de préparation par les lettres A à H.

30 La méthode A représentée sur la figure 1 consiste à :

- a) acétyler des 2-amino-biphényl-4-carboxylates ou 4-acétates de méthyle (III) pour obtenir les dérivés acétylés correspondants (IV) ;
- b) traiter les dérivés acétylés (IV) par du POCl_3 en vue d'obtenir les 6-méthylphénanthridin-3-carboxylates ou 3-acétates de méthyle (V) ; et soit
- c) hydrolyser ces derniers en acides correspondants (VI) que l'on transforme par oxydation en acides correspondants 6-phénan-

thridon-3-carboxyliques ou 3-acétiques (VIII) ; soit
- d) oxyder les 6-méthyl-phénanthridin-3-carboxylates ou 3-acé-
tates de méthyle (V) en esters 6-phénanthridoniques correspondants
(VII) qui par hydrolyse conduisent aux acides correspondants
5 (VIII) et par alkylation avec CH_3I , conduisent aux 5-méthyl-6-
phénanthridon-3-carboxylates ou 3-acétates de méthyle (XXVIII),
tandis que par hydrolyse ultérieure ils donnent les acides
N-méthyl-6-phénanthridon-3-carboxyliques ou acétiques (XXIX).

La méthode B représentée sur la figure 1 prévoit l'emploi
10 de la réaction de Schmidt avec azothyrure de sodium et acide
sulfurique sur des amides tertiaires des acides 9-fluorénon-2-
carboxylique ou -2-acétique (X), préparées à partir des acides
respectifs (IX), pour obtenir, à travers le correspondant dérivé
amidé phénanthridonique (XI), les acides phénanthridoniques
15 (VIII), ces derniers pouvant se préparer, toujours au départ des
acides 9-fluorénon-2-carboxylique ou 2-acétique (IX), en passant
à l'oxime relative (XII), puis traitant celle-ci par de l'acide
polyphosphorique.

Dans le schéma III représenté sur la figure 3 (méthode C)
20 il a été donné la synthèse de l'acide 6-méthyl-phénanthridin-
3-acétique (XVII) et par suite de l'acide 6-phénanthridon-3-
acétique (XVIII) à partir du 6-méthyl-phénanthridin-3-carboxylate
de méthyle (XIII) moyennant réduction avec LiAlH_4 a (XIV), chlo-
ruration avec PCl_5 a (XV) et passage au nitrile (XVI) d'où
25 l'acide (XVII) est obtenu par hydrolyse acide.

La méthode D (Schéma IV) représentée sur la figure 4 pré-
voit la préparation des acides 6-phénanthridon-3-carboxylique et
3-acétique (VIII) par condensation en présence de AlCl_3 , puis
hydrolyse alcaline des 3-éthoxycarbonylamidobiphényl-carboxylate
30 ou acétate de méthyle (XIX), ceux-ci obtenus à leur tour par
réaction des amines correspondantes (III) avec du chlorocarbonate
d'éthyle.

La méthode E (Schéma V) représentée également sur la fi-
gure 4 consiste à traiter, selon les conditions expérimentales
35 adoptées pour la réaction de Arndt-Eistert, la diazocétone repré-
sentée dans la formule (XXII), obtenue par réaction avec diazo-
méthane du chlorure de l'acide 6-phénanthridon-3-carboxylique
(XXI), pour obtenir l'acide 6-phénanthridon-3-acétique (XVIII).

Selon la méthode F (Schéma VI) représentée sur la figure 5,
40 les acides 3-aminobenzoïque ou 3-aminophénylacétique (XXIII)

sont conduits à réagir avec le chlorure de l'acide o-nitrobenzoïque pour donner les amides 2-nitrobenzoïques correspondantes (XXIV) que l'on réduit ensuite catalytiquement aux amines (XXV), lesquelles par diazotation et décomposition des sels du diazonium avec Cu, fournissent un mélange des deux produits (VIII) et (VIIIa), que l'on peut résoudre par cristallisation fractionnée.

La méthode G (Schéma VII) également représentée sur la figure 5 consiste dans la même procédure de réduction, diazotation et décomposition avec Cu, mais exécutée sur les acides 4-nitro-3-benzoylamidobenzoïque ou phénylacétique (XXVII), obtenus par benzylation des amino-acides (XXVI) ; dans ce cas on obtient les acides (VIII) comme les uniques produits finals.

Les exemples qui suivent feront mieux comprendre les méthodes mentionnées ci-dessus.

15 M E T H O D E A (Schéma I)

2-acétamido-biphényl-4-carboxylate de méthyle (IV avec n = 0).

Le mélange de 2,27 g de 2-amino-biphényl-4-carboxylate de méthyle (III) et de 2 ml d'anhydride acétique est agité à température ambiante pendant 3 heures. On verse dans de l'eau, et le solide recueilli est cristallisé depuis éthanol-eau. Rendement : 2,4 g. Point de fusion : 129,5°-130°.

6-méthyl-phénanthridin-3-carboxylate de méthyle (V avec n = 0).

On dissout 2,35 g de 2-acétamido-biphényl-4-carboxylate de méthyle (IV) dans 6 ml de POCl_3 et la solution est agitée et chauffée à 110-115° pendant deux heures, au cours desquelles il se produit dégagement brutal de HCl gazeux. On élimine sous vide l'excès de POCl_3 , le résidu étant repris avec 50 ml de glace granulée ; on neutralise la solution avec du NaHCO_3 à 5% et le précipité cristallin recueilli est lavé au NaHCO_3 , dil. à 5%, et ensuite cristallisé depuis éthanol jusqu'à P.F. : 155°,5. Rendement : 94% du théorique.

Acide 6-méthyl-phénanthridin-3-carboxylique (VI, avec n = 0).

Le mélange de 1 g de (V) dans 15 ml de KOH éthanolique à 10% est chauffé au reflux avec agitation pendant 3 heures. On sépare le précipité résineux, on le dissout dans de l'eau, puis on acidifie avec de l'acide acétique. Le précipité est recueilli et cristallisé depuis éthanol. Point de fusion : 295-297° (avec décomposition).

Oxydation de l'acide 6-méthyl-phénanthridin-3-carboxylique (VI) avec $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$: acide 6-phénanthridon-3-carboxylique (VIII, avec

n = 0).

A la solution de 3 g d'acide 6-méthyl-phénanthridin-3-carboxylique (VI) dans 45 ml d'acide acétique glacial, réchauffée à 100° et agitée, on ajoute 6,6 g de $K_2Cr_2O_7$, puis on chauffe à 120° pendant 4 heures. On reprend avec 120 ml de HCl dil. (1:1) et le solide obtenu est purifié par traitement au $NaHCO_3$ dil. à 5% et reprécipitation avec HCl dil.

Cristallisé depuis dioxanne, fond à 330°.

Oxydation du 6-méthyl-phénanthridin-3-carboxylate de méthyle (V) avec CrO_3 : 6-phénanthridon-carboxylate de méthyle (VII, avec n = 0).

A la solution de 5 g de 6-méthyl-phénanthridin-3-carboxylate de méthyle (V) dans 50 ml d'acide acétique glacial, chauffée à 100°, on ajoute pendant 80 mn 10 g de CrO_3 . On chauffe pendant 1 heure à 120° et on verse dans 400 ml d'eau : le précipité solide recueilli, est lavé à plusieurs reprises, sur filtre, à l'eau chaude, puis cristallisé depuis dioxanne. P.F.: 227-228°.

Hydrolyse du 6-phénanthridon-3-carboxylate de méthyle (VII):-acide 6-phénanthridon-3-carboxylique (VIII, avec n = 0) (XX).

La suspension de 1 g d'ester (VII) dans 35 ml de KOH aqueuse à 10% est chauffée au reflux pendant 2 heures. On sépare par filtration la partie non dissoute, le filtrat étant acidifié nettement avec HCl conc. et le précipité colloïdal recueilli et purifié suivant la méthode usuelle pour donner 0,350 g d'acide 6-phénanthridon-3-carboxylique (VIII).

2-acétamido-biphényl-4-acétate de méthyle (IV, avec n = 1).

A 23,30 g (0,965 mole) de 2-amino-biphényl-4-acétate de méthyle (III) on ajoute, goutte à goutte, 15,30 g d'anhydride acétique. On verse la masse dans de l'eau glacée, puis, après filtration, on fait sécher le résidu. P.F. : 120-121°.

6-méthyl-phénanthridin-3-acétate de méthyle (V, avec n = 1).

Le mélange constitué de 25,75 g (0,0909 mole) de 2-acétamido-biphényl-4-acétate de méthyle (IV) et de 71 ml de $POCl_3$, est chauffé pendant 2 heures à 110-120°. On sépare par distillation l'excès de $POCl_3$, puis on reprend le résidu avec 350 ml de glace, la suspension résultante étant neutralisée avec du $NaHCO_3$. Le précipité recueilli est séché puis cristallisé depuis ligroïne. P.F.: 94-95°.

Acide 6-méthyl-phénanthridin-3-acétique (VI avec n = 1).

On chauffe au reflux pendant 1 heure un mélange constitué de 1 g 6-méthyl-phénanthridin-3-acétate de méthyle (V) dans 15 ml de KOH alcoolique à 20%. Après évaporation, dissolution dans de l'eau du résidu et acidification avec AcOH glacial, on obtient 0,8 g de produit fondant à 188-189°.

6-phénanthridon-3-acétate de méthyle (VII, avec n = 1).

A la solution de 5,30 g (0,02 mole) de 6-méthylphénanthridin-3-acétate de méthyle (V) dans 50 ml de AcOH on ajoute à 100°, par petites doses, 10 g de CrO₃ et, en fin de l'adjonction, on chauffe ultérieurement pendant 1 heure. On verse dans 750 ml d'eau, et après filtration on lave à l'eau chaude sur filtre à plusieurs reprises. On sépare par cristallisation le résidu d'abord avec dioxanne et ensuite avec éthanol, jusqu'à p.f.: 210-211°.

Acide 6-phénanthridon-3-acétique (VIII, avec n = 1) (XVIII).

On chauffe au reflux pendant 2,5 heures un mélange constitué de 1,14 g de 6-phénanthridon-3-acétate de méthyle (VII) dans 20 ml de KOH éthanolique à 10%. On évapore jusqu'à siccité, on reprend avec H₂O, puis après filtration on acidifie le filtrat avec HCl conc. Le précipité recueilli est lavé à l'eau sur filtre maintes fois, puis purifié par dissolutions dans Na₂CO₃ aqueuse diluée et reprecipitation avec HCl conc. jusqu'à p.f. constant à 271-272°.

5-méthyl-6-phénanthridon-3-carboxylate de méthyle (XVIII, avec n = 0).

On chauffe sous agitation à 75° pendant 6 heures, soit jusqu'à ce qu'il n'y ait plus dégagement d'ammoniaque, une solution de 0,9 g (0,023 mole) de NaNH₂ et 5,85 g (0,023 mole) de 6-phénanthridon-3-carboxylate de méthyle (VII), dans 30 ml d'hexamétopol (HMPT). Après adjonction de 1,5 ml de iodure de méthyle, la solution est agitée à température ambiante pendant 44 heures puis additionnée d'un autre 0,5 ml de iodure de méthyle et chauffée à 70° pendant 1 heure. On verse le tout dans de la glace et le précipité solide violet ainsi obtenu est lavé à l'eau à plusieurs reprises dans un mortier. Après séchage, il fond à 174-182°. On le recristallise depuis une faible quantité d'éthanol et depuis dioxanne jusqu'à p.f. constant (184-185°). Rendement: 65% du théorique.

Acide 5-méthyl-6-phénanthridon-3-carboxylique (XXIX, avec n = 0).

On chauffe au reflux pendant 3 heures un mélange constitué de 3,2 g de 5-méthyl-6-phénanthridon-3-carboxylate de méthyle

(XXVIII avec $n = 0$) dans 60 ml de KOH éthanolique à 10%. Après filtration, le résidu est dissous dans de l'eau et la solution acidifiée avec de l'acide acétique glacial. Le précipité recueilli après filtration est séché puis extrait dans du Soxhlet avec 5 éthanol au cours de 10 heures. Le précipité cristallin (2,1 g) séparé par concentration de la solution éthanolique et refroidissement, est purifié davantage par cristallisation depuis une faible quantité de dioxanne. P.F.: 298° (avec sublimation).

M E T H O D E B (Schéma II)

10 Réaction de Schmidt sur la 9-fluorénon-2-carboxypyrrolidine (X):-
6-phénanthridon-3-carboxypyrrolidine (XI).

A la suspension de 2,90 g (0,045 mole) d'azide de sodium dans 20 ml de chloroforme, refroidie avec de la glace, on ajoute goutte à goutte, au cours de 15 mn, 9,5 ml de H_2SO_4 concentré.

15 Lorsque la température est remontée à 25° on ajoute, par petites doses, 8,45 g (0,03 mole) de 9-fluorénon-2-carboxypyrrolidine (X), de façon à contrôler le dégagement d'azote. Après agitation pendant 1 heure à température ambiante, on dilue avec de l'eau puis on continue d'agiter pendant 2 heures. Le précipité jaune 20 résineux recueilli est lavé à l'eau et séché. Un échantillon chromatographé sur couche mince (éluant: chloroforme; révélateur: lumière UV) permet d'établir qu'il n'est constitué que d'un constituant seulement, avec traces négligeables d'impuretés. Il est purifié par cristallisation depuis éthanol. P.F.: 236-237°.

25 Rendement: 72%.

Hydrolyse de la 6-phénanthridon-3-carboxypyrrolidine (XI):-
acide 6-phénanthridon-3-carboxylique (VIII, avec $n = 0$) (XX).

On chauffe au reflux pendant 2 heures le mélange constitué de 1 g pyrrolidine (XI) dans 30 ml HCl conc. Le résidu de fil- 30 tration est dissous dans Na_2CO_3 dil. puis reprécipité par acidification. Le produit ainsi obtenu est purifié par cristallisation depuis dioxanne puis identifié, suivant p.f. en mélange, spectre infrarouge et analyse élémentaire, tel que acide 6-phénanthridon-3-carboxylique (XX).

35 Variante de la méthode B :

Acide 9-fluorénon-2-carboxylique-oxime (XII).

On dissout 50 g d'acide 9-fluorénon-2-carboxylique [(IX) avec $n = 0$] et 50 g $NaHCO_3$ dans 750 ml EtOH à 50%. La solution est traitée, par petites portions avec agitation, par $NH_2OH.HCl$ 40 (25 g), puis chauffée au reflux pendant 2 heures. Par refroi-

dissement on obtient un précipité jaune, cristallin, que l'on recueille. P.F. 284°C - Rendement : 75%.

Acide 6-phénanthridon-3-carboxylique (XX).

Dans un ballon à trois tubulures équipé avec réfrigérant et agitateur mécanique on introduit 10 g d'acide 9-fluorénon-2-carboxylique-oxime (XII) et 20 g d'acide polyphosphorique. Le mélange est agité énergiquement et chauffé à 160° pendant 10 mn. Le mélange de réaction chaud est jeté dans de l'eau glacée. Le précipité recueilli par filtration est séché puis analysé. Rendement : 81%.

Par une procédure identique mais au départ de l'acide 9-fluorénon-2-acétique[(IX) avec $n = 1$], on a obtenu l'acide 6-phénanthridon-3-acétique (VIII, avec $n=1$) (XVIII).

M E T H O D E C (Schéma III)

15 Préparation de 3-hydroxy-méthyl-6-méthyl-phénanthridine (XIV).

A la solution de 2,51 g (0,01 mole) de 3-carboxy-méthyl-6-méthyl-phénanthridine (XIII) dans 60 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 0,38 (0,01 mole) de LiAlH_4 à température ambiante, avec vigoureuse agitation et au cours de $\frac{1}{2}$ heure. Après une autre $\frac{1}{2}$ heure d'agitation, on ajoute 5 ml de H_2O et la suspension est amenée à pH 7 avec H_2SO_3 N/2. On sépare (par précipitation par NaCl) la couche organique laquelle, à la suite d'abondante dilution avec H_2O , laisse séparer un produit cristallin aciculaire qui est recueilli sur filtre, lavé à l'eau, puis séché sur P_2O_5 , et enfin cristallisé depuis CCl_4 . P.F. : 119-120°C.

25 Préparation de 3-chloro-méthyl-6-méthyl-phénanthridine (XV).

A une solution de 2,51 g (0,01 mole) de 3-carboxy-méthyl-6-méthyl-phénanthridine (XIII) dans 60 ml de tétrahydrofurane il est ajouté 0,38 g (0,001 mole) de LiAlH_4 à température ambiante avec vigoureuse agitation et au cours de $\frac{1}{2}$ heure. Après une autre $\frac{1}{2}$ heure d'agitation, on ajoute 5 ml de H_2O et la suspension est amenée à pH 7 avec H_2SO_3 N/2. On sépare (par précipitation par le sel NaCl) la couche organique qui, à la suite d'une dilution importante avec H_2O , laisse séparer un produit cristallin aciculaire lequel, recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché sur P_2O_5 , est cristallisé enfin depuis CCl_4 . P.F. : 119-120°C.

35 Préparation de la 3-chloro-méthyl-6-méthyl-phénanthridine (XV).

A 1,21 (0,005 mole) de 3-hydroxy-méthyl-6-méthyl-phénanthridine (XIV) il est ajouté 3 ml (0,04 mole) de SOCl_2 . La réaction

40

tion est exothermique. On chauffe au reflux pendant 1 heure, puis on évapore jusqu'à siccité par le vide pour obtenir 1,7 g d'un produit solide jaunâtre, que l'on peut cristalliser depuis chloroforme. P.F.: 178-181°C.

5 Préparation de la 3-cyanométhyl-6-méthyl-phénanthridine (XVI).

A 0,80 g (0,017 mole) de NaCn dissous dans 10 ml de oxysulfure de diméthyle on ajoute la solution de 2,40 g (0,01 mole) de 3-chloro-méthyl-6-méthyl-phénanthridine (XVI) dans 20 ml de oxysulfure de diméthyle. Le mélange de réaction est chauffé pendant 2 heures à 80°. Le nitrile est isolé en versant le tout dans du H₂O et recueillant sur filtre le produit solide s'étant séparé. Cristallisable depuis éthanol à l'aide de charbon végétal. P.F. : 127-139°C.

Préparation de l'acide 6-méthyl-phénanthridin-3-acétique (XVII).

15 L'hydrolyse de 1,16 g (0,005 mole) de 3-cyano-méthyl-6-phénanthridine (XVI) est effectuée avec 0,78 g (0,015 mole) de KOH en solution hydroalcoolique (3 ml H₂O, 12 ml d'éthanol), en chauffant au reflux pendant 4 heures le mélange de réaction. L'isolement se fait par évaporation sous vide de l'éthanol, dilution abondante avec H₂O et neutralisation avec acide acétique dil. Le produit solide qui se sépare est recueilli. On le cristallise depuis isobutanol.

Préparation de l'acide 6-phénanthridon-3-acétique (XVIII).

25 On effectue l'oxydation de l'acide 6-méthyl-phénanthridin-3-acétique (1,60 g) (XVII) en ajoutant à la solution acétique de celui-ci (11 cm³) 3,20 g de bichromate de potassium. L'adjonction se fait à 100° et avec agitation. On chauffe à 120° pendant 4 heures et le produit ainsi obtenu est isolé en jetant le mélange de réaction dans 60 cm³ de HCl 1:1 chauffé à 60-70°. 30 Le produit s'étant séparé est recueilli sur filtre. On le purifie par dissolution alcaline suivie d'acidification.

M E T H O D E D (Schéma IV)

2-éthoxycarbonylamido-biphényl-acétate de méthyle [(XIX) avec n = 1].

35 A la suspension de 8,75 g (0,0364 mole) de 2-aminobiphényl-acétate de méthyle [(III) avec n = 1] dans 50 ml d'acétone en présence de 10,70 g (0,075 mole) de K₂CO₃ anhydre, sont ajoutés, goutte à goutte, pendant environ 30mn avec agitation et refroidissement à l'eau, 4,10 g (0,038 mole) de chlorocarbonate 40 d'éthyle. On continue à agiter pendant 2 heures supplémentaires.

on filtre pour séparer le précipité cristallin et l'on évapore sous vide le filtrat. Le résidu huileux est fractionné pour donner 10,90 g (rendement : 96%) d'uréthane [(XIX) avec $n = 1$]. Point d'ébullition : 170° – 173° à 0,05 mm.

5 Acide 6-phénanthridon-3-acétique (XVIII).

A une suspension de 4 g $AlCl_3$ dans 15 ml de o-dichlorobenzène on ajoute une solution de 7,88 g de 2-éthoxycarbonylamido-biphényl-4-acétate de méthyle (XIX) (avec $n = 1$) ; le mélange est chauffé à 190° pendant 2 heures après quoi on évapore le solvant sous vide. Le résidu est traité avec 25 ml de HCl dil. à 15% et le produit résineux ainsi obtenu est recueilli par décantation et chauffé au reflux pendant 3 heures avec 50 ml de KOH éthanolique à 10%. Le solvant étant évaporé, le résidu est dissous dans de l'eau et la solution filtrée et acidifiée. Le précipité recueilli est purifié supplémentaiement par dissolution dans $NaHCO_3$, filtration et acidification. Le produit obtenu est traité par de l'éthanol absolu bouillant, puis filtré et séché. P.F. 273 – 275° .

M E T H O D E E (Schéma V)

20 Méthode de préparation de l'acide 6-phénanthridon-3-acétique (XVIII) à partir de l'acide 6-phénanthridon-3-carboxylique (XX).

5,14 g (0,02 mole) de chlorure de l'acide 6-phénanthridon-3-carboxylique (XXI) [préparé en chauffant au reflux 4,78 g (0,02 mole) de l'acide 6-phénanthridon-3-carboxylique (XX) avec 13 ml de chlorure de thionyle, puis évaporant jusqu'à siccité] dans 200 ml de dioxanne, sont ajoutés à une solution diazométhane en benzène, refroidie avec de l'eau glacée et agitée vigoureusement, préparée à partir de 36 g de nitrosométhylurée (0,35 mole), 110 ml KOH aqueuse à 45% et 360 ml de benzène. L'adjonction étant terminée, on continue à agiter à température ambiante pendant 6 heures, puis on laisse reposer pendant une nuit. On recueille par filtration le précipité cristallin jaune paille qui, au spectre infrarouge, présente des bandes correspondant à la structure de la diazocétone (XXII). Celui-ci (4,20 g) est suspendu dans 150 ml de méthanol et la suspension est chauffée au reflux et traitée, sous vigoureuse agitation, par intervalles réguliers d'une heure, avec 5 portions de 500 mg de Ag_2O fraîchement préparé. En fin des adjonctions, on continue à chauffer et agiter pendant 5 heures, soit jusqu'à couvrir un temps de 9 heures au total. On dilue avec 150 ml de méthanol,

puis on fait chauffer jusqu'à ébullition et on filtre. Par évaporation jusqu'à siccité du filtrat on obtient 3,60 g de 6-phénanthridon-3-acétate de méthyle (VII, avec $n = 1$) celui-ci donnant, par hydrolyse alcaline (décrite à la méthode A : passage depuis le composé VIII au composé XVIII), 2,10 g d'acide 6-phénanthridon-3-acétique (XVIII) avec rendement de 41,5% par rapport à l'acide de départ (XX).

M E T H O D E F (Schéma VI)

Acide 3-(o-nitrobenzamido)-benzoïque [(XXIV) avec $n = 0$].

10 10 g d'acide m-aminobenzoïque (XXIII, avec $n = 0$) dissous dans 100 ml de NaOH aqueuse 2N, sont traités par une solution de chlorure de o-nitrobenzoyle (préparée à partir de 12,3 g d'acide o-nitrobenzoïque) dans 50 ml d'éther, cette solution étant ajoutée par petites portions et sous vigoureuse agitation. En fin
15 de traitement, on sépare la couche aqueuse alcaline, que l'on acidifie à froid avec HCl dil., après quoi on recueille par filtration le précipité cristallin. Rendement : 10,5 g de (XXIV), avec $n = 0$, obtenus à la suite de cristallisation depuis éthanol. P.F. 262-264°.

20 Réduction de l'acide 3-(o-nitrobenzamido)-benzoïque (XXIV) (avec $n = 0$) diazotation et décomposition du sel de diazonium : acide 6-phénanthridon-3-carboxylique (XX).

7 g d'acide 3-(o-nitrobenzamido)-benzoïque (XXIV, avec $n = 0$) dans 70 ml d'acétate d'éthyle, et une suspension de 8 g
25 de Ni-Raney dans 10 ml de ce même solvant, sont réunis et soumis à agitation en présence d'hydrogène, jusqu'à complète absorption de la quantité théorique. La séparation du catalyseur par filtration et du solvant par évaporation dans le vide donne un résidu huileux qui se solidifie par traitement à l'éther de pétrole (p. d'ébullition : 60°-80°). Ce produit (5 g) ne peut pas
30 être recristallisé mais par diazotation et copulation avec β -naphtol alcalin il prend une coloration rouge. 5 g de l'amine (XXV) brute sont diazotés dans un mélange de HCl concentré (7 ml) et d'eau (30 ml) avec nitrite de sodium (3,5 g) dans de
35 l'eau (15 ml). On filtre la suspension ainsi obtenue pour séparer 1 g de substance n'ayant pas été dissoute [acide 3-(o-nitrobenzamido)-benzoïque (XXIV)] et le filtrat dilué avec de l'eau (350 ml) est traité à l'urée (3 g). On ajoute à cette solution 4 g de Cu en poudre et la suspension est agitée à température ambiante pendant 48 heures. On traite au NaOH aqueux
40

jusqu'à réaction nettement alcaline, après quoi on filtre et acidifie : il précipite une substance brune que l'on constate être un mélange d'acide 6-phénanthridon-3-carboxylique (XIII, avec $n = 0$) et d'acide 6-phénanthridon-1-carboxylique (VIIIa, avec $n = 0$) ; ce mélange étant soumis à cristallisations répétées depuis de l'acide acétique glacial, jusqu'à obtention de 1,28 g d'acide 6-phénanthridon-3-carboxylique (VIII, avec $n = 0$). Par une procédure analogue, mais à partir de l'acide 3-aminophénylacétique (XXIII, avec $n = 1$), il a été obtenu l'acide 6-phénanthridon-3-acétique (XVIII).

M E T H O D E G (Schéma VII)

Acide 4-nitro-3-benzamido-benzoïque [(XXVII) avec $n = 0$].

18,2 g (0,1 mole) d'acide 3-amino-4-nitrobenzoïque (XXVI) sont dissous dans 100 ml de NaOH aqueux à 10%, et à la solution ainsi obtenue on ajoute par petites portions, sous agitation vigoureuse, 14 g (0,1 mole) de chlorure de benzoyle. En fin d'addition on laisse l'agitation se poursuivre à température ambiante pendant 2 heures, puis on acidifie la solution avec du HCl dilué : le précipité cristallin recueilli est séché pour être utilisé à l'état brut lors de la réaction suivante.

Réduction de l'acide 3-nitro-4-benzamidobenzoïque (XXVII, avec $n = 0$) ; diazotation et décomposition du sel de diazonium : - acide 6-phénanthridon-3-carboxylique (VIII avec $n = 0$ (XX)).

On fait dissoudre, ensemble, 6 g d'acide 4-nitro-3-benzamido-benzoïque (XXVII avec $n = 0$) et 6 g de Ni-Raney dans 60 ml d'acétate d'éthyle. La suspension est agitée en présence d'hydrogène jusqu'à absorption de la quantité théorique. Après séparation du catalyseur, on évapore jusqu'à siccité la solution. Le résidu résineux est repris avec 7 ml de HCl conc. et 30 ml d'eau. La suspension est filtrée en vue de séparer la partie n'ayant pas été dissoute, et le filtrat est diazoté avec 3,5 g de nitrite de sodium dans 15 ml d'eau. On dilue avec 200 ml d'eau et, après traitement à l'urée (2,5 g), on ajoute 3,5 g de cuivre en poudre, la suspension étant agitée à température ambiante pendant 48 heures. Après alcalinisation avec NaOH aqueux (10%) et filtration, le filtrat est acidifié à froid avec HCl dilué : il précipite l'acide 6-phénanthridon-3-carboxylique (XX), que l'on recueille par filtration. Par une procédure analogue, mais à partir de l'acide 3-amino-4-nitrophénylacétique (XXVI) avec $n = 1$, il a été obtenu l'acide 6-phénanthridon-3-acétique (XVIII).

L'action anti-sécrétion d'aigreur gastriques et anti-ulcère est démontrée par les essais pharmacologiques suivants :

5 Dans le test "lumen-perfusé" de l'estomac du rat anesthésié avec de l'uréthane, des produits actifs suivant l'invention, administrés par voie intraveineuse pendant le "plateau" de sé-
crétion d'aigreur gastrique produite par une infusion continue d'histamine, inhibaient efficacement la sécrétion d'aigreur gas-
triques induite. La réponse d'inhibition à une seule dose rejoignait le maximum en moins de 30 minutes et continuait d'une me-
10 sure significative pendant environ 2-3 heures ; ladite action d'inhibition se révélait proportionnelle à la dose administrée (avec DE_{50} d'environ 10 mg kg^{-1}).

Un cadre sensiblement identique d'activité pharmacologique (temps initial, degré et durée de l'inhibition rapportés à la
15 dose) a été obtenu en administrant des doses uniques correspondantes des composés actifs suivant l'invention par voie intraveineuse pendant le maximum de sécrétion d'aigreur gastrique produit au moyen d'infusion intraveineuse continue de pentagas-
trine.

20 Pendant le "plateau" de la sécrétion d'aigreur gastrique engendrée par stimulation vagale, stimulation produite par administration intraveineuse d'insuline soluble, l'administration des produits suivant l'invention produisait l'inhibition de la se-
crétion d'aigreur gastrique.

25 Dans la même préparation du lumen-perfusé de l'estomac du rat, les nouvelles substances actives antagonisaient efficacement également la sécrétion d'aigreur gastrique spontanée c'est-à-dire non induite par des agents stimulants de sécrétion, par des doses uniques de 10 à 100 mg kg^{-1} par voie intraveineuse.

30 L'effet anti-sécrétion d'aigreur gastrique a été également observé chez le chien préparé suivant Heidenheim. Dans lesdits chiens la sécrétion d'aigreur gastrique produite par de grande ingestion de viande, a été efficacement inhibée avec 10 à 50 mg/kg des nouveaux composés actifs administrés par voie
35 intraveineuse.

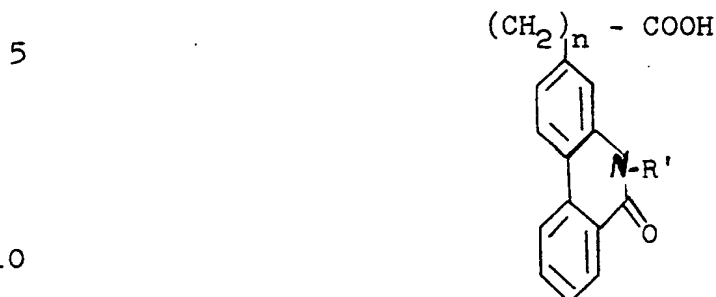
En ce qui concerne l'activité anti-ulcère gastrique, les nouvelles substances actives, administrées par voie intra-
péritonéale à des doses de $50-100 \text{ mg kg}^{-1}$, protégeaient de l'apparition d'ulcères gastriques par histamine, chez des cobayes pro-
40 tégés contre des manifestations générales histaminiques au moyen

de mépyrammine.

L'efficacité vis-à-vis de l'ulcère gastrique ressortait nettement (pour le dosage de 50 - 100 mg kg⁻¹ par voie intrapéritonéale) également vis-à-vis de l'ulcère gastrique du rat
5 provoqué au moyen de "stress" d'immobilisation associé à de basses températures.

REVENDICATIONS

1. Dérivés 6-phénanthridoniques 3-substitués, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule générale



dans laquelle R' représente un atome d'hydrogène lorsque n est égal à 0, et représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle lorsque n est égal à 0 ou 1.

15 2. Sels des acides selon la revendication 1, avec des cations physiologiquement supportables tels que les cations de métaux alcalins.

3. Dérivés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'il s'agit de l'acide de formule



ou de ses sels avec des cations physiologiquement supportables.

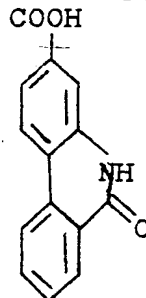
30 4. Dérivés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'il s'agit de l'acide de formule



ou de ses sels avec des cations physiologiquement supportables.

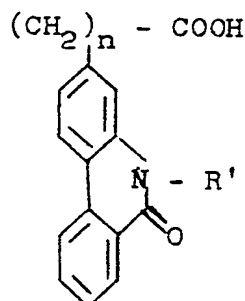
40 5. Dérivés selon la revendication 1, caractérisés par le

fait qu'il s'agit de l'acide de formule



ou de ses sels avec des cations physiologiquement supportables.

6. Procédé de préparation de dérivés 6-phénanthridoniques 3-substitués de formule générale



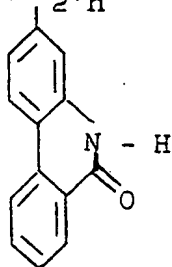
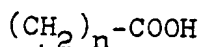
dans laquelle R' représente un atome d'hydrogène lorsque n est égal à 0, et représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle lorsque n est égal à 0 ou 1, lequel procédé est caractérisé par le fait qu'il consiste à :

- a) acétyler des 2-amino-biphényl-4-carboxylates ou -4-acétates de méthyle, ce qui conduit à l'obtention des dérivés acétylés correspondants ;
- b) traiter les dérivés acétylés par du POCl_3 pour obtenir les 6-méthyl-phénanthridin-3-carboxylates ou 3-acétates de méthyle ; et soit
- c) hydrolyser ces derniers en acides correspondants, lesquels sont par oxydation transformés en acides 6-phénanthridon-3-carboxyliques ou -3-acétiques correspondants ; soit
- d) oxyder les 6-méthyl-phénanthridin-3-carboxylates ou -3-acétates de méthyle en esters 6-phénanthridoniques correspondants, qui, par hydrolyse, conduisent aux acides correspondants, et, par alkylation avec CH_3I , aux 5-méthyl-6-phénanthridon-3-carboxylates ou -3-acétates de méthyle, tandis que par hydrolyse ultérieure ils donnent les acides N-méthyl-6-phénanthridon-3-carboxyliques ou acétiques.

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé par le

fait qu'on transforme les acides en sels.

8. Procédé de préparation de dérivés de formule



10

dans laquelle n est égal à 0 ou 1, caractérisé en ce qu'il consiste à mettre en oeuvre des amides tertiaires des acides 9-fluorènon-2-carboxylique ou acétique avec de l'azide de sodium et de l'acide sulfurique, suivant la réaction de Schmidt, pour obtenir les susdits acides, ou qu'on transforme les acides 9-fluorènon-2-carboxyliques ou acétiques en leurs oximes respectives lesquelles, par traitement avec de l'acide polyphosphorique, donnent les acides désirés.

9. Procédé de préparation de l'acide 6-phénanthridon-3-acétique, caractérisé en ce que l'on réduit le 6-méthyl-phénanthridin-3-carboxylate de méthyle, par du Li Al H_3 , en l'alcool correspondant, et que par chloruration, nitration et hydrolyse acide de cet alcool correspondant, on obtient l'acide voulu.

10. Procédé de préparation des acides 6-phénanthridon-3-carboxylique et acétique, caractérisé en ce qu'il consiste à condenser avec du AlCl_3 le 3-éthoxycarbonylamidobiphényl-carboxylate ou acétate de méthyle et à hydrolyser ensuite le composé réactionnel.

11. Procédé de préparation de l'acide 6-phénanthridon-3-acétique, caractérisé en ce que l'on fait réagir du diazométhane avec du chlorure de l'acide 6-phénanthridon-3-carboxylique et que, sous les conditions de la réaction de Arndt-Eistert, on décompose la diazocétone ainsi obtenue.

12. Procédé de préparation des acides 6-phénanthridon-3-carboxylique ou acétique, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir les acides 3-aminobenzoïque ou -3-aminophénylacétique avec le chlorure de l'acide o-nitrobenzoïque; à réduire catalytiquement les amides correspondants, puis à effectuer une réaction de diazotation et décomposer les sels correspondants de diazonium.

13. Procédé de préparation des acides 6-phénanthridon-3-

carboxyliques ou acétiques, caractérisé en ce qu'il consiste à réduire, à diazoter, puis à décomposer avec du cuivre les acides 4-nitro-3-benzoylamidobenzoïques ou phénylacétiques obtenus par benzoylation des acides 3-amino-4-nitrobenzoïques ou 3-amino-4-nitrophénylacétiques.

5 14. Médicaments notamment pour le traitement d'ulcères, caractérisés par le fait qu'ils renferment une quantité efficace d'au moins l'un des dérivés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5.

FIG. 1.

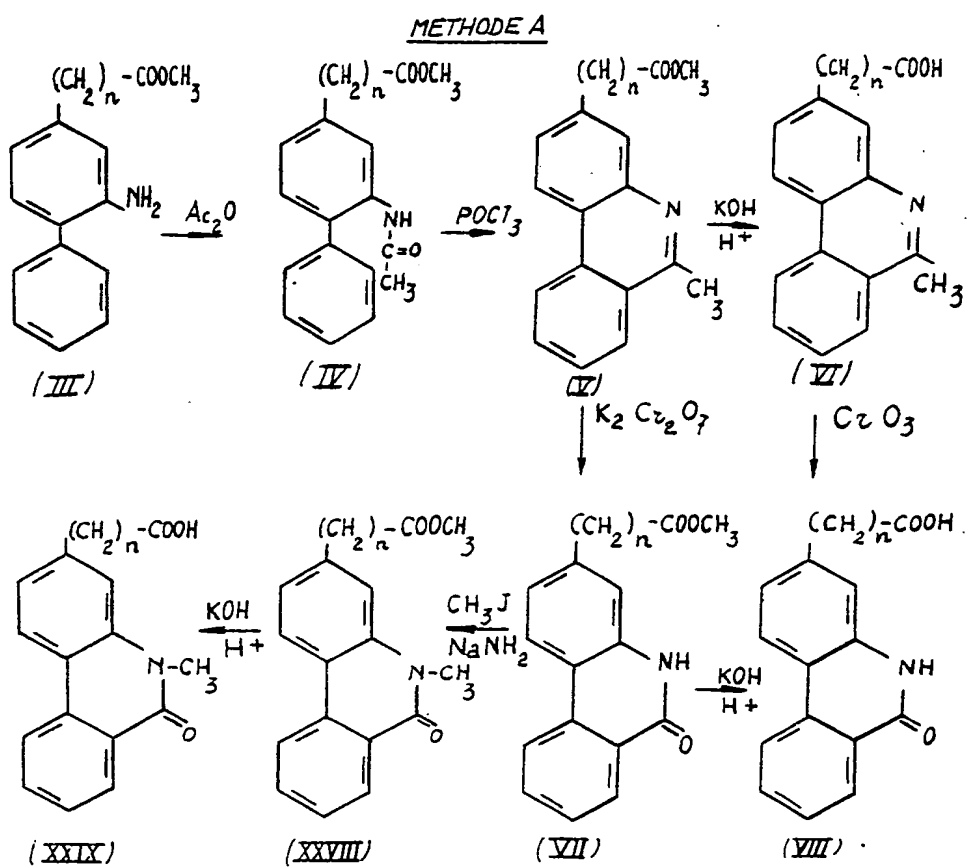


FIG.2.

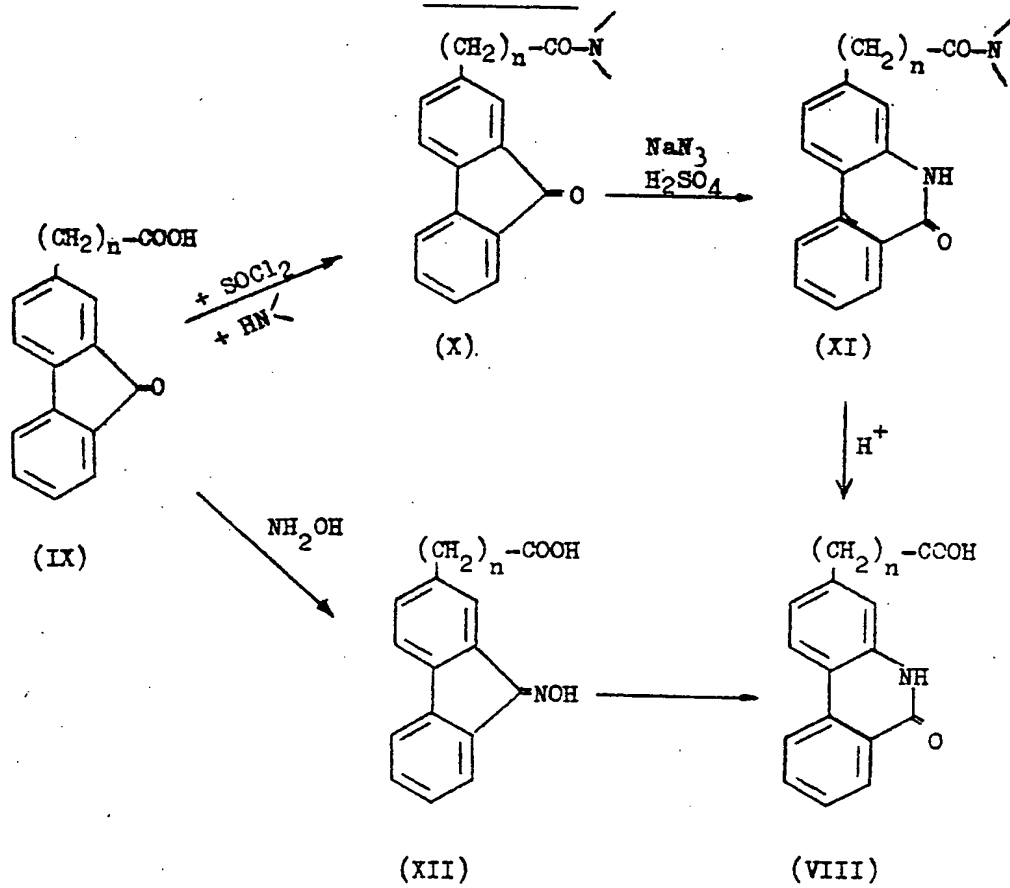
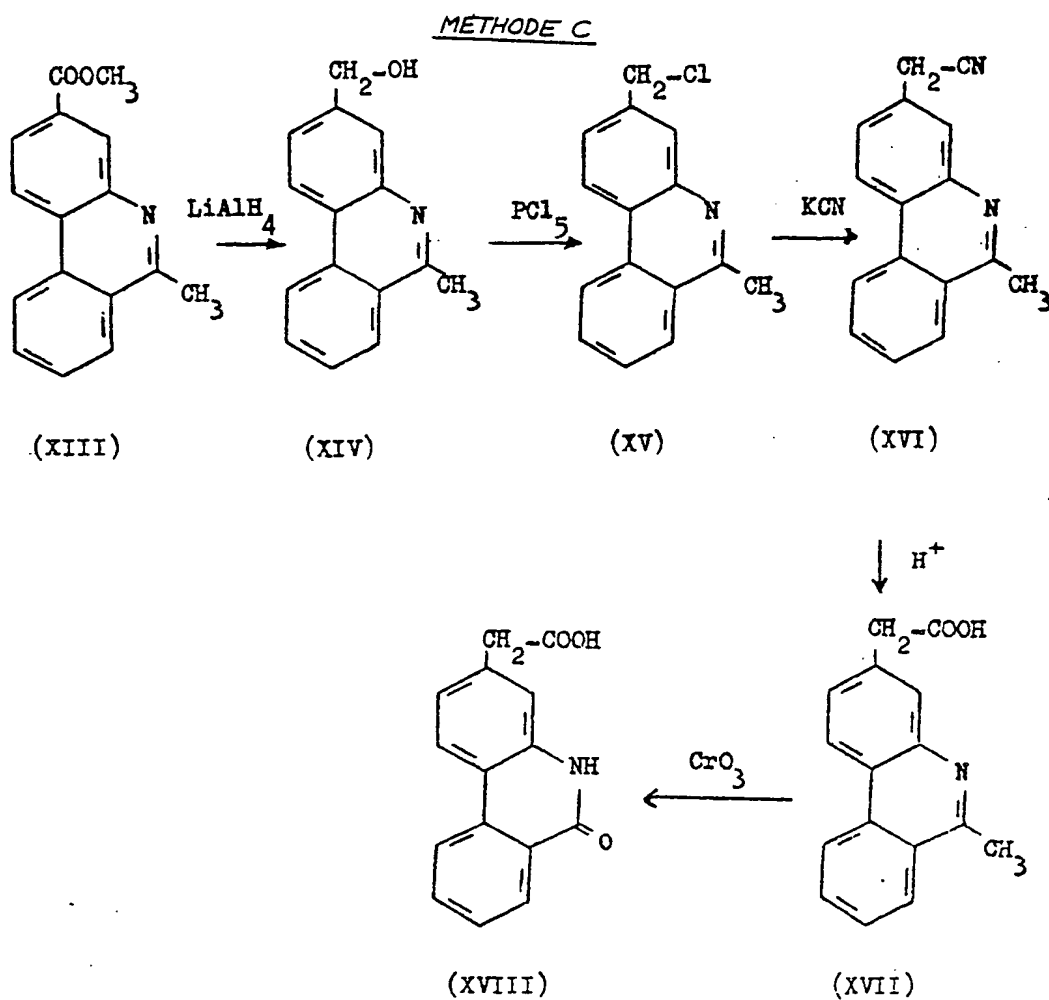
METHODE B

FIG.3.



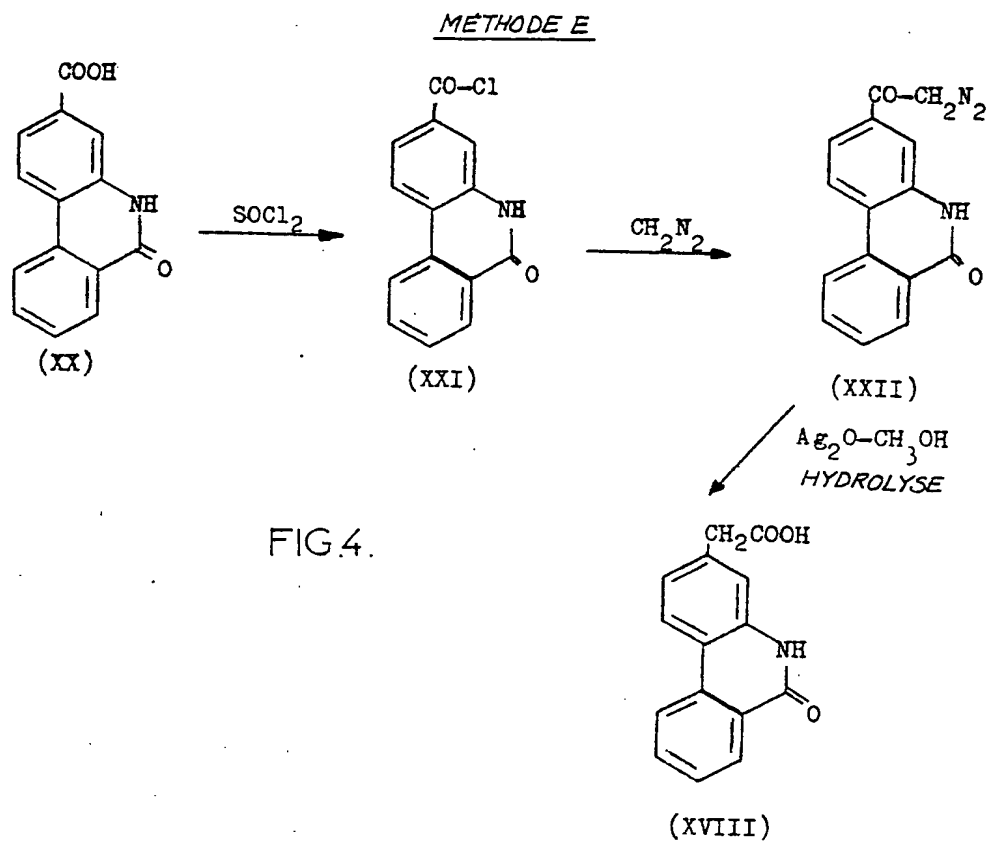
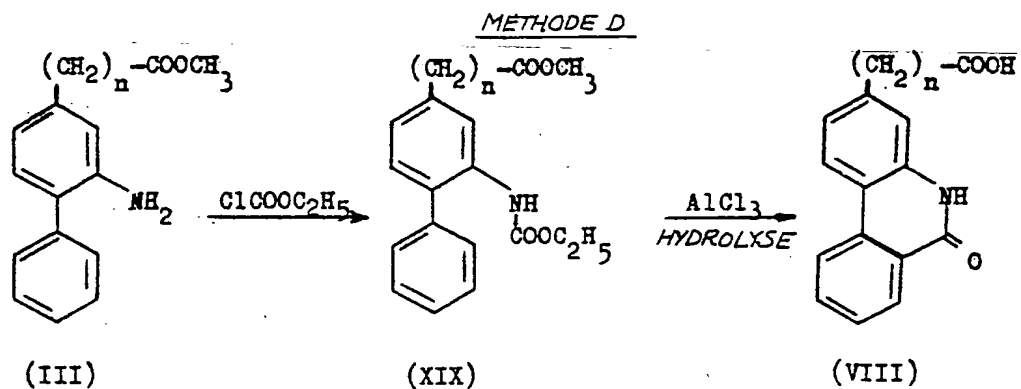
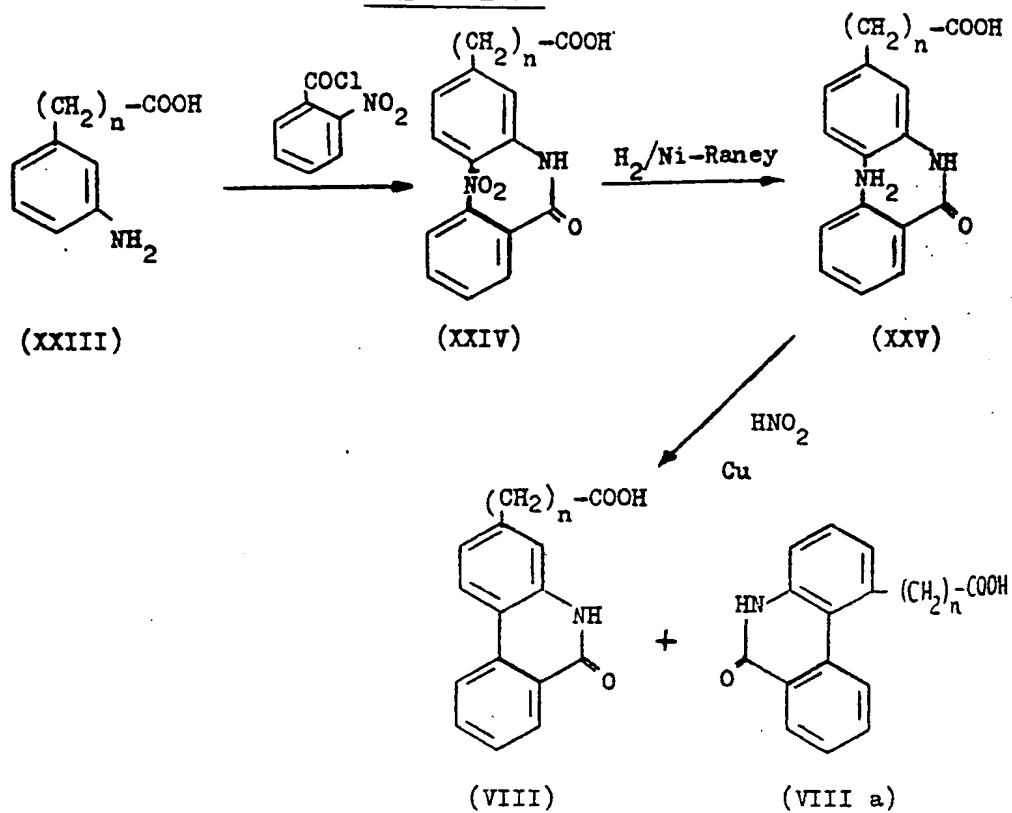
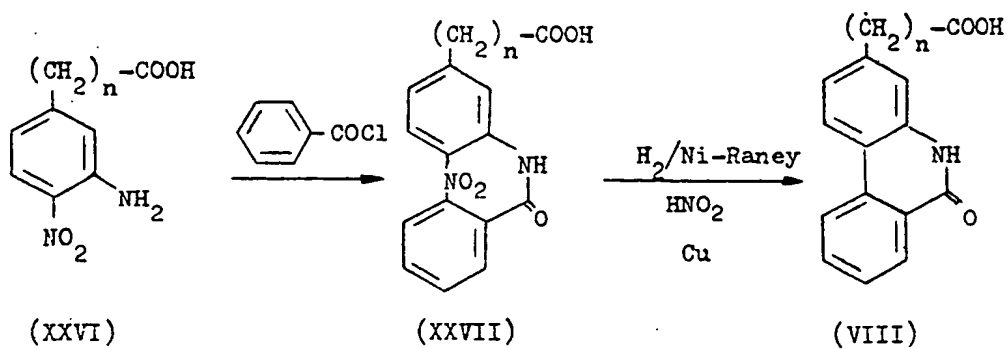


FIG.4.

FIG.5.

METHODE FMETHODE G

THIS PAGE BLANK (USPTO)